

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Бессонов П.П.<sup>1</sup>, Бессонова Н.Г.<sup>1</sup>, Алексеева М.С.<sup>1</sup>, Бессонова В.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им М.К. Аммосова», Якутск, e-mail: [bessonovproc@mail.ru](mailto:bessonovproc@mail.ru);

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Арктический государственный агротехнологический университет», Якутск

**Аннотация.** Целью исследования было провести анализ изученности диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы и представить клинический случай пациентки 59 лет с данной патологией. В работу включены 26 научных литературных источников за последние десять лет. Использованы базы данных поиска: eLibrary, esmo.org, PubMed. Первичная лимфома центральной нервной системы – редкое злокачественное новообразование крови. Из ее видов преобладает диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы. Часто развитию заболевания способствуют иммунодефицитные состояния, такие как инфекция вируса иммунодефицита человека, патогенные вирусы и бактерии, заболевания внутренних органов, обширные оперативные вмешательства. В патогенезе заболевания играет роль мутация генов на различных этапах дифференцировки В-клеток. В представленном клиническом случае заболевание протекало с рецидивирующей лихорадкой, потливостью в ночное время, утомляемостью, головными болями, снижением массы тела, анемией и увеличением скорости оседания эритроцитов в анализах крови. Выраженные признаки поражения центральной нервной системы в виде опухоли головного мозга на магнитно-резонансной томографии появились только через три года с начала заболевания. Многообразие клинических проявлений и отсутствие специфических диагностических критериев поражения центральной нервной системы при злокачественной лимфоме обуславливают большие трудности в установлении правильного диагноза. В настоящее время вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы остаются актуальными и требуют дальнейшего исследования.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, первичная лимфома центральной нервной системы, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфопролиферативные заболевания, онкогематология.

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Bessonov P.P.<sup>1</sup>, Bessonova N.G.<sup>1</sup>, Alekseeva M.S.<sup>1</sup>, Bessonova V.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova», Yakutsk, e-mail: [bessonovproc@mail.ru](mailto:bessonovproc@mail.ru);

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Arctic State Agrotechnological University», Yakutsk

**Annotation.** The aim of the study was to analyze the prevalence of diffuse B-cell large cell lymphoma of the central nervous system and present a clinical case of a 59-year-old patient with this pathology. The work includes 26 scientific literary sources over the past ten years. Search databases were used: eLibrary, esmo.org, PubMed. Primary lymphoma of the central nervous system is a rare malignant neoplasm of the blood. Of its types, diffuse B-cell large-cell lymphoma of the central nervous system prevails. Immunodeficiency conditions such as human immunodeficiency virus infection, pathogenic viruses and bacteria, diseases of internal organs, and extensive surgical interventions often contribute to the disease. Gene mutation plays a role in the pathogenesis of the disease at various stages of B cell differentiation. In the presented clinical case, the disease occurred with recurrent fever, night sweating, fatigue, headaches, weight loss, anemia and an increase in the rate of erythrocyte sedimentation in blood tests. Pronounced signs of damage to the central nervous system in the form of a brain tumor on magnetic resonance imaging appeared only three years after the onset of the disease. The variety of clinical manifestations and the lack of specific diagnostic criteria for damage to the central nervous system in malignant lymphoma causes great difficulties in establishing a correct diagnosis. Currently, the issues of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of diffuse B-cell large cell lymphoma of the central nervous system remain relevant and require further research.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, primary lymphoma of the central nervous system, diffuse B-large cell lymphoma, lymphoproliferative diseases, oncohematology.

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) – достаточно редкое злокачественное новообразование центральной нервной системы (ЦНС), представляющее собой гетерогенную группу опухолей. ПЛЦНС возникает в пределах ЦНС (в головном мозге, в оболочках мозга, в глазах). Частота ее встречаемости составляет у взрослых 1–2% от числа лимфом и 5% от всех опухолевых поражений ЦНС. Среди ПЛЦНС диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) ЦНС – распространенный тип опухоли. Установлено, что частота ПЛЦНС за последние десятилетия возрастает, но, в отличие от многих первичных опухолей головного мозга, она чувствительна к химиотерапевтическому лечению [1].

ДВККЛ является гетерогенной группой лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные лимфоидные В-клетки, которые характеризуются выраженным атипизмом и полиморфизмом, наличием крупного ядра, размер которого в два и более раза превышает размер ядра малого лимфоцита или равен или превышает размер ядра макрофага. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но могут быть и разбросаны среди зрелых В-лимфоцитов, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или формировать очаговые скопления. До настоящего времени прогноз пациентов с ДВККЛ ЦНС остается неблагоприятным. Факторами риска заболевания являются пожилой возраст, иммунодефицитные состояния, неврологическая симптоматика, лечение глюкокортикостероидами, обширные хирургические вмешательства. Любое поражение ЦНС с предшествующим и сопутствующим системным заболеванием и ПЛЦНС не имеют четкого подхода противоопухолевой терапии. Поскольку ПЛЦНС является относительно редкой формой неходжкинской лимфомы (НХЛ), ее диагностика заслуживает особого внимания и требует настороженности врачей разных специальностей. Методов профилактики ДВККЛ в настоящее время не существует, поскольку не известны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания [2].

Цель исследования – провести анализ обзора литературы с ПЛЦНС и представить клинический случай с ДВККЛ ЦНС пациентки 59 лет, проживающей в условиях Крайнего Севера.

**Материалы и методы исследования.** В работе использованы клинические рекомендации, книги, зарубежные и отечественные статьи, опубликованные в открытой печати, в электронных версиях и свободно доступные в полнотекстовом варианте по ПЛЦНС. В работе применены базы данных eLibrary, esmo.org, PubMed и 26 научных литературных источников за последние десять лет, а также представлен клинический случай пациентки гематологического отделения Республиканской больницы № 1 – Национальный центр медицины (РБ № 1 – НЦМ) (г. Якутск, Республика Саха (Якутия)) 59 лет с диагнозом

«диффузная В-клеточная лимфома ЦНС», non-GGB – типа с поражением заднелобной области головного мозга слева.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Этиология ПЛЦНС в настоящее время активно изучается. По данным литературы, развитию ДВККЛ ЦНС способствуют такие иммунодефицитные состояния, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), патогенные вирусы и бактерии (вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус гепатита С), различные аутоиммунные заболевания, состояния после трансплантации органов, применение иммуносупрессивных препаратов. Считается, что определение ВЭБ в ликворе с высокой вероятностью связано с поражением ЦНС при ДВККЛ. Росту лимфопролиферативных заболеваний могут способствовать болезни внутренних органов, печени, мочевыводящих путей, приводящие к иммунодефицитным состояниям [3, 4, 5]. При анализе динамики распространенности ДВККЛ в Западной Сибири за последние 6 лет выявлен рост заболевания в 1,87 раза. У мужчин опухоль развивалась на 2,6 года раньше, чем у женщин. В целом риск заболеть ДВККЛ после 50 лет был в 3 раза выше, чем в возрасте до 30 лет [6].

Основными звеньями патогенеза в ДВККЛ являются нарушение пролиферации, созревания и дифференцировки В-лимфоцитов. Клетки проходят дифференцировку в костном мозге, затем поступают во вторичные лимфоидные системы. При ДВККЛ происходит мутация генов, при этом образуются опухолевые клетки на различных этапах дифференцировки В-клеток. Известно, что ЦНС не относится к лимфоидным органам и недостаточно изучены механизмы проявления патологического клона лимфоцитов в ЦНС. Имеется ряд исследований, гипотез, в которых описано, что лимфома ЦНС связана с наличием лимфатических сосудов в мозговых оболочках у млекопитающих. Сеть лимфатических сосудов проходит параллельно дуральным венозным синусам и обеспечивает дренирование клеток и ликвора в глубокие шейные лимфатические узлы. Несмотря на то что мозг, по-видимому, не дренируется напрямую, растворенные вещества интерстициальной жидкости постоянно выводятся из организма и попадают в спинномозговую жидкость через «лимфатическую систему». Также описан случай оперативного удаления очага поражения при ПЛЦНС с последующей химиотерапией и выздоровлением пациента [7, 8, 9].

При сравнении пациентов с первичным и вторичным опухолевым поражением ЦНС при ДВККЛ часто отмечалась общемозговая симптоматика в виде головных болей, тошноты и рвоты. Вместе с тем при ПЛЦНС часто регистрировались генерализованные судорожные синдромы, парез конечностей, головокружение, нарушение речи. В лабораторных анализах при вторичном поражении ЦНС, в отличие от ПЛЦНС [10], отмечалось повышение уровня С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, анемии, тромбоцитопении.

Большинство лимфом ЦНС имеют морфологические характеристики неходжкинских, диффузных В-крупноклеточных лимфом. Мутация в геноме TP53 является драйвером опухолевого процесса, служит не только маркером агрессивного течения опухоли, но и независимым предиктором снижения чувствительности к лечению. Мутация L265P гена первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MYD88) представляет собой специфичную для заболевания мутацию ПЛЦНС среди опухолей ЦНС. Соответственно, эта мутация считается надежным диагностическим молекулярным маркером ПЛЦНС [11]. Определение клинически значимых молекулярных признаков, таких как клеточное происхождение опухоли и перестройки генов MYC, BCL2 и BCL6, включено в качестве обязательного требования в классификацию опухолей кроветворных и лимфоидных тканей. Большинство ПЛЦНС демонстрируют характеристики активированного подтипа В-клеток и имеют множественную экспрессию белка С-MYC, BCL-2, BCL-6. Эти особенности могут быть важным фактором для прогнозирования результата и определения лечения [12, 13, 14].

Поражение ЦНС при ДВККЛ, как и при других неврологических заболеваниях, проявляется расстройствами со стороны нервной системы. Пациенты жалуются на интенсивные головные боли, сонливость, многократную рвоту и другие менингеальные симптомы. Если поражается спинной мозг, то появляются различные двигательные расстройства, а также мышечная слабость без боли. В более поздней стадии появляются нарушение чувствительности и боли [15]. Врачам любой специальности необходимо обратить внимание на такие симптомы, как профузная ночная потливость, фебрильная лихорадка, снижение массы тела от должной на 10%, которые характерны для неходжкинских лимфом, однако при лимфоме ЦНС могут не встречаться [16, 17].

Золотым стандартом в диагностике ДВККЛ являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) головного мозга. Однако точных признаков лимфом при этих исследованиях нет, удается лишь определить размер, структуру опухоли и локализацию, а также сопутствующие жизнеугрожающие осложнения, такие как смещение близлежащих органов, отек головного мозга. При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не удастся точно подтвердить поражение головного мозга при любых опухолевых заболеваниях, так как светящийся радиофармпрепарат содержит глюкозу, а головной мозг, собственно говоря, богат глюкозой. МРТ имеет преимущества перед ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкоза в выявлении лимфом, при этом МРТ не обладает лучевой нагрузкой и позволяет более четко определить форму и размеры образования с помощью DWI с высокой степенью вероятности и обеспечивает визуализацию пораженных лимфатических узлов [18, 19].

1. Обязательной для цитологического и цитофлуориметрического исследования спинномозговой жидкости является люмбальная пункция. В спинномозговой жидкости чаще всего встречаются увеличение белка, плеоцитоз. Также проводят иммунофенотипирование и цитогенетические (стандартное и FISH, в том числе с маркерами BCL2, BCL6, c-MYC, TP53) исследования для определения тактики лечения в стационарных условиях гематологического отделения. Выполнение в ходе диагностики заболевания [20, с. 312–338; 21] исследования ликвора на ВЭБ, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса типа 1, 2, 6 является обязательным.

Важной особенностью ПЛЦНС является неспособность метастазировать за пределы пораженных структур. Для подтверждения диагноза ДВККЛ ЦНС необходимы проведение компьютерной томографии всех лимфоидных областей, выполнение стерильной пункции и трепанобиопсии костного мозга с цитологическим, гистологическим, цитогенетическим и иммунофенотипическим исследованиями. Проводят стереотаксическую биопсию опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [22, 23].

При инвазивных исследованиях ДВККЛ ЦНС обычно невозможно отличить от других поражений головного мозга. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с глиобластомой и метастазами в ЦНС при других онкологических заболеваниях. Следует исключить демиелинизирующие заболевания, а также инфекционные и паразитарные поражения ЦНС. Для исключения этих заболеваний необходимо учитывать жалобы, анамнез и проводить необходимые исследования. Также врачам первичного звена здравоохранения нужно проводить консультации пациента неврологами и нейрохирургами для исключения заболеваний, поражающих ЦНС.

В настоящее время в лечении ПЛЦНС используются различные схемы химиотерапии. При современной терапии средняя выживаемость при ПЛЦНС составляет восемнадцать месяцев, при этом десятилетняя выживаемость – 8%, а пятилетняя – 15%. Результаты лечения во многом зависят от восприимчивости пациентов к лечению первой линии. Установлено, что режим R-MPV является достаточно эффективным методом лечения больных ДВККЛ ЦНС. Применение высокодозной ХТ по программе ТВС позволяет достичь ремиссии заболевания [24, 25, 26].

**Клинический случай.** Пациентка А., 59 лет, считала себя относительно здоровой до декабря 2015 г., когда впервые отметила легкое непроизвольное подергивание головы, которого ранее не отмечала. На фоне появившейся рецидивирующей лихорадки, повышения температуры выше 38<sup>0</sup>С пациентка отметила головную боль, общую слабость, потерю в весе до 11 килограммов. В феврале 2016 г. больная находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении РБ № 1 – НЦМ г. Якутска. В отделении результаты проведенных

лабораторных и инструментальных методов исследования, кроме анализов крови, были в пределах нормальных значений. В результате общего анализа крови (ОАК) выявлены анемия, гемоглобин (Hb) 80 г/л, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 105 мм/ч. На высоте лихорадки у больной был взят анализ крови на стерильность, где в одной из проб выделен рост *Staphylococcus epidermidis*. В отделении была проведена консультация гематолога и выполнена стерильная пункция. Миелограмма – от 04.03.2016 г. Заключение: умеренное усиление пролиферации эритроидного ростка с нарушением созревания и плазмоклеточной пролиферацией зрелыми клетками 8,8%. По результатам иммунологии от 01.03.2016 г. обнаружены IgA 4,50 мг/мл, увеличение IgG 18,89 мг/мл и IgE 243,9 мг/мл. Выявлены антитела к хламидии (IgA 1:10, IgG 1:160), по уреоплазме IgG положительные (1:80), цитомегаловирус (ЦМВ) IgG положительный. ВЭБ EA IgG обнаружены 5,77, ВЭБ Na IgG положительный, ВПГ IgG положительный. Был выставлен диагноз: Лихорадка неясного генеза. Урогенитальная инфекция, хроническое латентное течение (хламидиоз, уреоплазмоз), вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса (ВПГ). Бактериemia *Staphylococcus epidermidis*. Рецидивирующий кандидомикоз. Дисфункция иммунной системы. Хронический катаральный верхнечелюстной синусит неполной ремиссии.

Пациентка прошла курс лечения и была выписана с улучшением самочувствия. Температура нормализовалась, анализы крови оставались без динамики, сохранялись увеличение СОЭ 80 мм/ч и анемия – Hb 89 г/л.

С декабря 2016 г. отмечено ухудшение состояния больной, вновь рецидивировала лихорадка, температура выше 38<sup>0</sup>С, озноб, тахикардия, в анализах крови: анемия – Hb 99 г/л, увеличение СОЭ до 69 мм/ч.

В марте 2017 г. больная находилась на стационарном обследовании и лечении в терапевтическом отделении. Проведена консультация гематолога, 01.03.2017 г. выполнена стерильная пункция, в миелограмме был отмечен пунктат костного мозга с повышенной клеточностью, умеренным усилением пролиферации элементов эритроидного ростка и плазмоклеточной пролиферацией зрелыми клетками 8,8%, без динамики (от 04.03.2016 г.). По заключению электрофореза белка сыворотки на электрофореграмме отмечается гипергаммаглобулинемия – 35,74%. При иммунофиксации – поликлональная преципитация по всем иммуноглобулиновым дорожкам. В общем анализе крови – анемия нормохромная, СОЭ 65 мм/ч. На основании проведенного исследования выставлен диагноз «Индолентная миелома JgG», проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

В апреле 2017 г. в связи с рецидивом лихорадки больная прошла амбулаторное обследование у гематолога Клинико-Консультативного Центра (ККО) РБ № 1 – НЦМ. По данным исследований: миелограмма от 20.04.2017 г. – плазматические клетки – 5,25%, ИФА

ANA – обнаружены. ПЦР на инфекции уреаплазмы положительная, исключена множественная миелома. Выставлен диагноз: «Поликлональная гипергаммаглобулинемия. Лейкемоидная реакция по плазмоцитарному типу. Лихорадка неясной этиологии. Вторичный иммунодефицит. Уреаплазмоз, гарднереллез, хламидиоз, носительство ЦМВ, ВПГ. Не исключается системное аутоиммунное заболевание».

В июне 2017 г. в связи с рецидивом лихорадки была обследована стационарно в отделении терапии РБ № 1 – НЦМ, затем в НИИ за пределами Республики. Трудности в установлении диагноза были связаны с отсутствием первичного очага поражения ЦНС при инструментальных методах исследования на ранних стадиях заболевания. В октябре 2018 г. на фоне повышения АД 156/90 мм рт. ст., рецидивирующей лихорадки впервые возникли судороги тела, конечностей, затем повторный генерализованный приступ эпилепсии с потерей сознания. На МРТ головного мозга от 22.11.2018 г. была впервые выявлена первичная опухоль левой лобной доли с небольшим перифокальным отеком, рекомендовано дифференцировать с метастазами (размеры 18x12x17 мм). В апреле 2019 г. больная находилась на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении РБ № 1 – НЦМ, где ей была проведена операция: костно-пластическая краниотомия в левой лобно-теменной области, удаление опухоли прецентральной извилины с использованием микрохирургической техники интраоперационной флюорисцентной микроскопии, и на основании биопсии, гистохимического анализа была диагностирована ДВККЛ головного мозга.

Пациентка госпитализирована в гематологическое отделение с диагнозом «Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС, non-GGB – типа с поражением лимфоузла задней лобной области головного мозга слева». Таким образом, первичное поражение ЦНС проявилось только через три года с начала заболевания, что привело к запоздалой диагностике заболевания.

По данным литературы, многообразие клинических проявлений, а также отсутствие специфических диагностических критериев поражения ЦНС при ДВККЛ головного мозга вызывают трудности в диагностике заболевания. Ранние признаки поражения черепно-мозговых нервов у пациентки проявлялись головными болями, легким непроизвольным подергиванием головы. На более поздних стадиях заболевания на МРТ и КТ головного мозга обнаружены опухолевые образования, выраженные общемозговые нарушения, судорожные приступы.

**Заключение.** В ранней диагностике ДВККЛ ЦНС необходимо учитывать такие клинические симптомы лимфопролиферативных заболеваний, как рецидивирующая лихорадка (температура тела 38<sup>0</sup>С и выше), потливость в ночное время, общая слабость, утомляемость, головные боли, снижение массы тела больше 10%, анемия и увеличение СОЭ в

анализах крови. В приведенном клиническом случае заболевание сопровождалось вышеперечисленными симптомами, признаки поражения ЦНС в виде опухоли головного мозга на МРТ появились только через 3 года с начала заболевания.

Вопросы этиологии, патогенеза и ранней диагностики, лечения ПЛЦНС остаются актуальными, необходимы дальнейшие исследования, так как залог успешной терапии – вовремя поставленный диагноз.

### Список литературы

1. Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С., Абрамов Д.С., Терещенко Г.В., Мякова Н.В. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы) // Онкогематология. 2017. № 12 (1). С. 10-16. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16
2. Клинические рекомендации «Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта» (одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от «10» апреля 2020г. № 17/2-3-4)).
3. Обухова О.В., Хлынова О.В. Диффузная В-крупноклеточная лимфома под маской хронического заболевания печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 8. С.105-109. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-105-108.
4. Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П., Бабичева Е.А, Барях Е.А, Поляков А.С. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 // Современная Онкология. 2020. № 22 (3). С. 45-58. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152.
5. Бессонов П.П., Бессонова Н.Г., Эверстова А.Н., Бессонова В.П. Анализ работы поликлиники в условиях пандемии covid-19 // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2021. № 10. Т. 23. С. 28-34. DOI: 10.26787/nydha-2686–6838-2021-23-10-28-34.
6. Воропаева Е.Н., Гуражева А.А., Поспелова Т.И., Колесникова М.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Березина О.В., Хальзов К.В., Чуркина М.И., Нечунаева И.Н., Мельниченко Е.В. Эпидемиология и клинико-демографическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы на территории г. Новосибирска // Сибирский онкологический журнал. 2021. № 20 (1). С. 5-15. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15.
7. Наср М.Р., Перри А.М., Скрабек П. Патология лимфатических узлов для клиницистов / пер. с англ. под ред. Ю.А Криволапова. Книга изд-во: Практическая медицина, 2020. 224 с.

8. Li X., Huang Y., Bi C., Yuan J., He H., Zhang H., Yu Q., Fu K., Li D. Primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype with co-expression of C-MYC, BCL-2, and BCL-6 // *Pathology - Research and Practice*. 2017. Vol. 213. P. 659-665.
9. Fiedler A.M., Mesquita Filho P.M., Morassutti A.L., Rottenfusser R., Varela D.L. Primary central nervous system lymphoma in elderly: An illustrative case of the new role of surgery and integrative medical management // *Surgical Neurology International*. 2023. Vol. 14 (310). P. 1-7. DOI: 10.25259/SNI\_431\_2023.
10. Поспелова Т.И., Воропаева Е.Н., Карпова В.С., Нечунаева И.Н., Рзаев Д.А., Ступак В.В., Калиновский А.В., Ужакова Е.К., Марченко А.А. Поражение центральной нервной системы при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме // *Журнал сибирских медицинских наук*. 2022. № 4. С. 112-132. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132.
11. Junya Yamaguchi, Fumiharu Ohka, Yotaro Kitano, Sachi Maeda, Kazuya Motomura, Kosuke Aoki, Kazuhito Takeuchi, Yuichi Nagata, Hikaru Hattori, Takashi Tsujiuchi, Ayako Motomura, Tomohide Nishikawa, Yuji Kibe, Keiko Shinjo, Yutaka Kondo, Ryuta Saito. Rapid detection of the MYD88 L265P mutation for pre-and intra-operative diagnosis of primary central nervous system lymphoma // *Cancer science*. 2023. Vol. 114. P. 2544-2551.
12. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Гетерогенная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: правильный диагноз как залог успешной терапии // *Journal of modern oncology*. 2023. № 25 (2). С. 168-177.
13. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffiatti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Neuro Oncol*. 2021. Vol. 23 (8). P. 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
14. Alame M., Cornillot E., Cacheux V., Rigau V., Costes-Martineau V., Lacheretz-Szablewski V., Colinge J. The immune contexture of primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma associates with patient survival and specific cell signaling // *Theranostics*. 2021. Vol. Vol. 11 (8). P. 3565-3579. DOI: 10.7150/thno.54343.
15. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Ahmed Gilani. Secondary parenchymal CNS involvement by lymphoma including rare types: Follicular and EBV-positive NK/T cell lymphoma, nasal type // *Annals of Diagnostic Pathology*. 2021. Vol. 53. P. 151. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151765.
16. Волкова Л.И., Турова Е.Л., Галунова А.Б., Цориев А.Э. Сложности диагностики первичной лимфомы головного мозга (клинический случай) // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017. № 11 (3). С. 47-52. DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.7.
17. Иванов А.Э., Амосов В.И. Методы исследования лимфотока от органов грудной клетки и регионарных лимфатических узлов при лимфаденопатиях различных этиологий //

Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. № 16 (2). С. 54-62. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-2-54-62.

18. Михайлов А.И. Роль магнитно-резонансной томографии всего тела в диагностике и оценке эффективности лечения лимфомы Ходжкина: дис... канд. мед. наук. Москва, 2016. 171 с.

19. Талыбов Р.С., Трофимова Т.Н. Дифференциальная диагностика первичных лимфом центральной нервной системы по данным мультипараметрического МРТ-картирования // Лучевая диагностика и терапия. 2022. № 13 (2). С. 36-49. DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-2-36-49.

20. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека 4-е изд., доп. и перераб. / Под ред. С.В. Петрова, Т.Н. Райхлина. Казань; 2012. 624 с.

21. Харченко Е.В., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Киреева Г.С., Поляцкин И.Л., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Чудиновских Ю.А., Моталкина М.С., Олейник Ю.А. Прогностическая значимость клинических характеристик диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы // Медицинский совет. 2019. № 19. С. 158-164. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-19-158-164.

22. Kurz K.S., Ott G. The 5th edition of the WHO classification of lymphoid neoplasms-an overview // Pathologie. 2022. Vol. 43 (7). P. 64 -70.

23. Фокина Е.С., Дьяконов Д.А., Докшина И.А., Росин В.А. Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома с изолированным поражением костного мозга // Гематология и трансфузиология. 2022. № 67 (4). С. 579-585. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-579-585.

24. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г., Гаврилина О.А., Федорова С.Ю., Губкин А.В., Ковригина А.М., Яцык Г.А., Клясова Г.А., Савенко Т.А., Савченко В.Г. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS-2015 // Гематология и трансфузиология. 2019. № 64 (4). С. 447-461. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.

25. Alcantara M., Fuentealba J., Soussain C. Emerging. Landscape of Immunotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma // Cancers. 2021. Vol. 13. P. 5061. DOI: 10.3390/cancers13205061.

26. Houillier C., Soussain C., Ghesquière H., Soubeyran P., Chinot O., Taillandier L., Lamy T., Choquet S., Ahle G., Damaj G., Agapé P., Moluçon-Chabrot C., Amiel A., Delwail V., Fabbro M., Jardin F., Chauchet A., Moles-Moreau M.P., Morschhauser F., Casasnovas O., Gressin R., Fornecker L.M., Abraham J., Marolleau J.P., Tempescul A., Campello C., Colin P., Tamburini J., Laribi K., Serrier C., Haioun C., Chebrek S., Schmitt A., Blonski M., Houot R., Boyle E., Bay J.O., Oberic L., Tabouret E., Waultier A., Martin-Duverneuil N., Touitou V., Cassoux N., Kas A., Mokhtari K.,

Charlotte F., Alentorn A., Feuvret L., Le Garff-Tavernier M., Costopoulos M., Mathon B., Peyre M., Delgadillo D., Douzane H., Genet D., Aidaoui B., Hoang-Xuan K., Gyan E. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study // *Neurology*. 2020. Vol. 94 (10). P. e1027-e1039. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008900.